

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/51469 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 215/36,
295/22, 333/34, 285/14, 307/91, 333/62, 271/12, 209/08,
213/70, 513/04, 233/84, 401/04, 217/02, 401/12, 211/54

HARTING, Jürgen [DE/DE]; Rodinghweg 15, 64287
Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00080

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Januar 2001 (05.01.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 00 739.2 11. Januar 2000 (11.01.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ACKERMANN,
Karl-August [DE/DE]; Am Pfarrweiher 40, 64372
Ober-Ramstadt (DE). BÖTTCHER, Henning [DE/DE];
Theodor-Heuss-Strasse 13, 64287 Darmstadt (DE).
PRÜCHER, Helmut [DE/DE]; Königsbergerstrasse
9, 64646 Heppenheim (DE). VAN AMSTERDAM,
Christoph [DE/DE]; Scheppallee 47, 64295 Darmstadt
(DE). SEYFRIED, Christoph [DE/DE]; Mathildenstrasse
6, 64342 Seeheim (DE). GREINER, Hartmut [DE/DE];
Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). BARTOSZYK,
Gerd [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE).

Veröffentlicht:

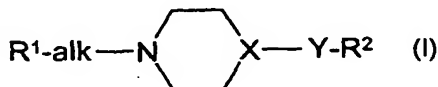
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PIPERIDINE AND PIPERAZINE DERIVATIVES WHICH FUNCTION AS 5-HT_{2A} RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: PIPERIDIN- UND PIPERAZINDERIVATE ALS 5-HT_{2A} REZEPTOR ANTAGONISTEN

WO 01/51469 A1



and anorexia nervosa, premenstrual syndrome and/or for positively influencing compulsive behaviour (obsessive-compulsive disorder, OCD).

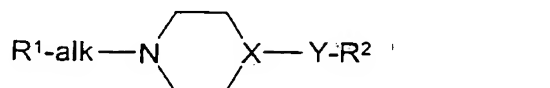
(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², X, Y und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R¹, R², X, Y and alk are defined as per claim 1, are potent 5-HT_{2A} antagonists and are suitable for treating psychosis, schizophrenia, depression, neurological disorders, impaired memory, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, such as bulimia

PIPERIDIN- UND PIPERAZINDERIVATE ALS 5-HT_{2A} REZEPTOR ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



worin

- R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder
 10 durch R^3, R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder
 Naphthylrest
 oder Het^1 ,
 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO_2 , NH_2 ,
 15 NHA, NA_2 , NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO_2A , COOA oder
 Phenyl,
 X CH oder N,
 Y SO_2 wenn $\text{X} = \text{N}$, oder
 S, SO, SO_2 wenn $\text{X} = \text{CH}$,
 20 Het^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN,
 CONH_2 , CH_2COOA , Phenyl- SO_2 , Acyl, OA oder OH
 substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem,
 welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
 25 Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 30 bedeuten,
 wobei $\text{Het}^1 \neq$ 2,1,3-Benzoxadiazol- oder 2,1,3-Benzothiadiazol-yl,
 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

35

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit
 wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur
 Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A} Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskureve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

5 Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben.
Anders substituierte Piperazinderivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind z.B. in der EP 0431944 und EP 0431945 offenbart. Andere Indol-carbonylderivate mit analgetischen Eigenschaften sind in der EP 0599240 beschrieben. In der EP 0624584 sind Piperazinderivate als Calmodulin-
10 Inhibitoren beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.
Anders substituierte 4-(Phenylsulfonyl)-piperidinderivate als Wirkstoffe gegen Arrhythmien sind in der EP 304888 beschrieben.
A. Morikawa et al. beschreiben in Chem. Pharm. Bull. (1992), 40, 770-3, 5-
15 Isochinolinsulfonamide als Vasodilatoren.
H. Hidaka et al. offenbaren andere 5-Isochinolinsulfonamide als Vasodilatoren in EP 61673.
M.Ohashi et al. beschreiben in JP 63176177 Piperazinsulfonylderivate als Entfärbemittel.

20 Die Verbindungen der Formel I eignen sich sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen
25 (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapie-
30 tika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie,
35 Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien,

Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovascularer Erkrankungen sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

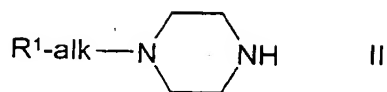
Gegenstand der Erfindung sind die Piperidin- und Piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X N bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

5



worin R^1 und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

10



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

15

und R^2 und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

20

b) gegebenenfalls einen der Reste R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

25

und/oder

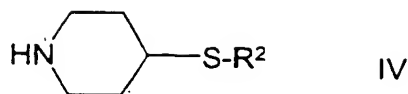
eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

30

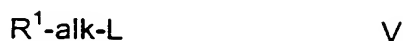
Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X CH bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV

35



5 worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel V



10 worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
und R¹ und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und anschließend oxidiert,

oder

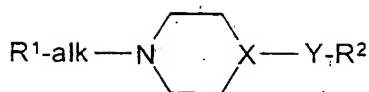
20 b) gegebenenfalls einen der Reste R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

25 und/oder
eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in
eines ihrer Salze umwandelt.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I
gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und
Solvate als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I

35



worin

- 5 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder durch R^3, R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het^1 ,
- 10 R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO_2A , COOA oder Phenyl,
- X CH oder N,
- Y SO_2 wenn $\text{X} = \text{N}$, oder
- 15 S, SO, SO_2 wenn $\text{X} = \text{CH}$,
- Het^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, CONH_2 , CH_2COOA , Phenyl- SO_2 , Acyl, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem,
- 20 welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
- A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
- alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- 25 bedeuten,
- sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 30 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6 , vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. In den genannten Alkylresten können auch 1-7 H-Atome durch Fluor und/oder Chlor ersetzt sein. So bedeutet A z.B. auch Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

Acyl hat vorzugsweise 1-6 C-Atome und bedeutet z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, ferner Trifluoracetyl.

Alkylen hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, ist unverzweigt oder verzweigt und bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen. Alkylen bedeutet ganz besonders bevorzugt Ethylen.

OA ist vorzugsweise Methoxy, Trifluormethoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

R^1 und R^2 bedeuten jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - durch R^3 und/oder R^4 substituiertes Phenyl oder Naphthyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-

chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,4- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Tri-chlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluor-methyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

R¹ und R² bedeuten auch jeweils unabhängig voneinander Het¹.
Het¹ ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothi-azolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Dibenzofuranyl, ferner 3-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl, 1-Methyl-

1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl, 1(3)-H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl,
Imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol

5 R¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl und 2- oder 3-Furyl.

R² bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Propylphenyl, 2-Isopropylphenyl, Butyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxycarbonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2- oder 4-Chlorphenyl, 2-Nitrophenyl, 4'-Biphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2-Naphthyl, 6-Chlor-2-naphthyl, 5-Chlor-1-naphthyl, 5-Dibutylamino-1-naphthyl, 4-Isopropylphenyl, 2-Thienyl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlor-pyridin-6-yl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Tolyl, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Difluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Methoxy-pyridin-6-yl, Chinolin-8-yl, Isochinolin-1-yl, 5-Acetamido-naphth-1-yl, 5-Dimethylamino-naphth-1-yl, Dibenzofuran-1-yl, Thiophen-2-yl, 4-Phenylsulfonyl-thiophen-2-yl, 4-Phenylsulfonyl-thiophen-3-yl, 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Indol-3- oder -5-yl, 3-Cyan-indol-5-yl, Benzimidazol-2-yl, 1-Methyl-1H-imidazol-2-yl, 1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl, 4-Methyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl, 4,5-Dihydro-thiazol-2-yl, 2-Methoxycarbonylmethyl-thiazol-4-yl, Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl, 1-Acetyl-2,3-dihydro-Indol-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl, 1-Methyl-1H-imidazol-4-yl, 1-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-pyrrol-3-yl,

25 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen 4-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperazin-1-sulfonyl}-2,1,3-Benzothiadiazol und 4-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperazin-1-sulfonyl}-2,1,3-Benzoxadiazol.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
35 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- in Ia R^1 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest
oder Het^1 ,
- 5 bedeutet;
- in Ib R^1 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest,
- bedeutet;
- 10 in Ic R^1 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest,
- R^2 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest
oder Het^1 ,
- 15 bedeutet;
- in Id R^1 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest,
- R^2 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest
oder Het^1 ,
- 20 Het^1 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN,
Acyl, Phenyl-SO₂ oder A substituiertes ungesättigtes
heterocyclisches Ringsystem, welches ein oder zwei
25 gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff,
Sauerstoff und Schwefel enthält,
- bedeutet;
- in Ie R^1 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest,
- 30 R^2 einen durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl-
oder Naphthylrest
oder Het^1 ,
- 35 Het^1 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN,
Acyl, Phenyl-SO₂ oder A substituiertes Thienyl,
Dibenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, Indolyl, Pyridinyl,

Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl,
Imidazolyl oder 1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolyl,

bedeutet;

- 5 in If X CH,
R¹ einen unsubstituierten oder durch R³, R⁴ und/oder R⁵
substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
R² einen unsubstituierten oder durch R³, R⁴ und/oder R⁵
substituierten Phenyl- oder Naphthylrest
10 oder Het¹,
R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander Hal, CN, -SA, A,
COOA oder OA,
Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A
15 oder CH₂COOA substituiertes Thienyl, Chinolinyll,
Isochinolinyll, Dibenzofuranyll, Benzo[b]thiophenyl,
Tetrazolyl, Triazolyl oder Imidazolyl,
Pyridinyl, 4,5-Dihydro-thiazolyl, Pyrimidinyl,
Benzimidazolyl oder Indolyl,

20 bedeutet;

- in Ig X CH,
R¹ einen durch R³, R⁴ und/oder R⁵ substituierten
Phenylrest,
25 R² einen durch R³, R⁴ und/oder R⁵ substituierten
Phenylrest,
R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander Hal, CN, -SA, A,
COOA oder OA,

30 alk Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

bedeutet;

- in Ih X N,
R¹ einen unsubstituierten oder durch R³, R⁴ und/oder R⁵
substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,

35

- R^2 einen unsubstituierten oder durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het¹,
- R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, NH₂, NHA, NA₂, NH-Acyl, Acyl oder Phenyl,
- 5 Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN, Acyl, Phenyl-SO₂ oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches ein oder zwei
- 10 gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
- bedeutet;
- in li X N,
- 15 R^1 einen unsubstituierten oder durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
- R^2 einen unsubstituierten oder durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het¹,
- 20 R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, NH₂, NHA, NA₂, NH-Acyl, Acyl oder Phenyl,
- Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN, Acyl, Phenyl-SO₂ oder A substituiertes Thienyl,
- 25 Dibenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, Indolyl, Pyridinyl, Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl, Imidazolyl oder 1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolyl,
- bedeutet;
- 30 in lj X N,
- R^1 einen unsubstituierten oder durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
- R^2 einen unsubstituierten oder durch R^3 , R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het¹,
- 35

R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, NH_2 ,
NHA, NA_2 , NH-Acyl, Acyl oder Phenyl,
Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN,
Acyl, Phenyl-SO₂ oder A substituiertes Thienyl,
5 Dibenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, Indolyl, Pyridinyl,
Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl,
Imidazolyl oder 1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolyl,

bedeutet;

10 in lk X CH oder N,
R¹ einen unsubstituierten oder durch R^3, R^4 und/oder R^5
substituierten Phenylrest,
R² einen unsubstituierten oder durch R^3, R^4 und/oder R^5
substituierten Phenylrest
15 R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, COOA oder
OA,
alk Alkylen mit 1-4 C-Atomen
bedeutet;

20

wobei Het¹ \neq 2,1,3-Benzoxadiazol- oder 2,1,3-Benzothiadiazol-yl,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

25 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden herge-
stellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart;
Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind,
30 und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umset-
zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich
bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35 Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschten-
falls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reak-
tionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der

Formel I umgesetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5 In den Verbindungen der Formel III und V ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. 10 Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

Die Verbindungen der Formel I, worin X N bedeutet, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

15

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

20

Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie 25 Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise 30 eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der 35 Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reak-

tionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

5 Desweiteren kann man Verbindungen der Formel I, worin X CH bedeutet, herstellen, indem man Amine der Formel IV mit einer Komponente der Formel V umsetzt, und das Reaktionsprodukt anschließend oxidiert. Bei der Oxidation entsteht in der Regel ein Gemisch aus Sulfinyl- und Sulfonylverbindung, das chromatographisch oder durch Kristallisation in die Einzelverbindungen aufgetrennt werden kann.

10 Die jeweiligen Komponenten sind in der Regel bekannt oder können wie schon beschrieben nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Umsetzung zwischen den Verbindungen der Formel IV und V verlaufen unter Bedingungen wie für die Umsetzung zwischen den Verbindungen der Formel II und III beschrieben.

20 Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige

25 Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure,

30 Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

35 Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine

weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer

Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

5

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

20

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

30

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere

35

zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

20 Beispiel A1

Herstellung einer Suspension von 5-HT_{2A} Rezeptoren:

Frontaler Rattencortex wird in eiskaltem Puffer homogenisiert. Das Homogenat wird 10 Minuten bei 4°C und 50000 X zentrifugiert. Das Pellet wird in 2,5 ml eiskaltem Trispuffer resuspendiert, mit 10 ml zusätzlichem Puffer aufgefüllt und wie beschrieben zentrifugiert. Danach wird das Pellet in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, das 60 mg Material/ml enthält.

In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, 100 µl einer 5 nM Lösung von [³H]Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Testverbindung (Konzentration im Bereich von 10⁻⁵ bis 10⁻¹⁰ Mol pro Liter) gegeben und mit Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen der Röhrchen in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer gewaschen und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werden mittels

Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillatorflüssigkeit analysiert.

Testergebnisse

5

1. 4-(8-Chinolin-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 1,3 nM/L.
2. 4-(1-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
10 Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 8,1 nM/L.
3. 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 25,0 nM/L.
- 15 4. 4-(5-Acetamido-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
piperazin, Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 7,4 nM/L.
5. 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
piperazin, Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 44,0 nM/L.
- 20 6. 4-(2-Nitrophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 9,2 nM/L.
7. 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
25 piperazin, Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 13,0 nM/L.
8. 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin:
IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 1,6 nM/L.
- 30 9. 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 2,1 nM/L.
10. 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-pyridin,
Hydrochlorid: IC₅₀ (5-HT_{2A}) = 0,6 nM/L.

35

Synthesebeispiele:Beispiel 1

5

10

Eine Lösung von 590 g BOC-(tert.-Butyloxycarbonyl)-Piperazin und 700 g Methansulfonsäure-2-(4-fluor-phenyl)-ethylester in 10 Liter Acetonitril wird bei 40° portionsweise mit 840 g NaHCO₃ versetzt und anschließend 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Filtration wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1013 g 1-BOC-4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin, F. 68-70°.

15

Man löst die Verbindung in 1500 ml Dioxan und versetzt mit 400 ml ethanolischer Salzsäure. Man erhitzt 12 Stunden unter Rückfluß. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgetrennt, mit Dioxan gewaschen und getrocknet. Man erhält 440g 1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin, Dihydrochlorid, ("AB"), F. 272-274°.

20

2,0 g "AB" und 1,78 g 8-Chlorsulfonyl-chinolin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 6,0 g polymergebundenem 4-Dimethylaminopyridin (DMAP auf Polystyrol) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und üblicher Aufarbeitung erhält man 1,2 g 4-(8-Chinolin-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 141°.

25

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

30

35

4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(Butylsulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(Biphenyl-4-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(2-Phenyl-ethen-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(3-Chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,

- 4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,
4-(4-Isopropylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,
5 4-(Biphenyl-4-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,
4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,
4-(6-Chlor-Naphth-2-yl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-
piperazin,
4-(2-Thienyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F.
10 226-228°;
4-(1-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid,
F. 231°;
4-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 207°;
15 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 237°;
4-(5-Acetamido-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 243°;
4-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
20 piperazin, Hydrochlorid;
4-(5-Chlor-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 241°;
4-(Dibenzofuran-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 216-217°;
25 4-(5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-
ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 250°;
4-(5-Dibutylamino-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
piperazin, Hydrochlorid, F. 191°;
4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
30 Hydrochlorid, F. 211-212°;
4-(2,5-Difluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 244-247°;
4-(2-Nitrophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 213-214°;
35 4-(2-Aminophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 211-215°;

- 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin;
- 4-(4-Phenylsulfonyl-thiophen-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperazin, Hydrochlorid, F. 188-192°;
- 5 4-(4-Phenylsulfonyl-thiophen-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperazin, Hydrochlorid, F. 158-159°;
- 4-(2-Nitrophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 213-214°;
- 10 4-(5-Brom-6-chlor-pyridin-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 242-243°;
- 4-(2-Aminophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 211-215°;
- 4-(6-Chlor-imidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperazin, Hydrochlorid, F. 247-248°;
- 15 4-(1-Acetyl-2,3-dihydro-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperazin, F. 177-179°;
- 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,
Hydrochlorid, F. 238-240°;
- 20 4-(Indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F.
246-248°;
- 4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin;
- 4-[1-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-pyrrol-3-sulfonyl]-1-[2-(4-
fluorophenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 239-243°;
- 25 4-(Isochinolin-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,
Dihydrochlorid, F. 243-244°.

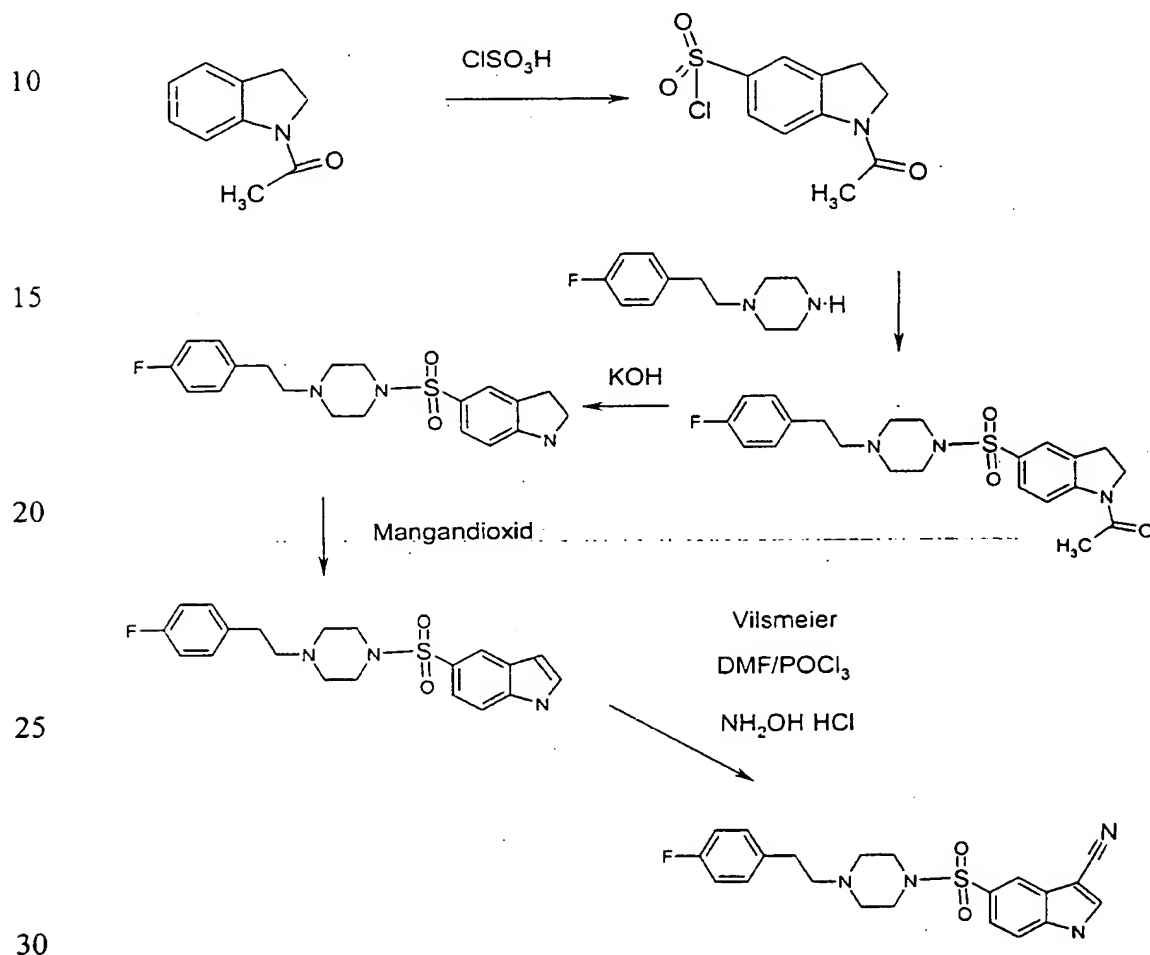
30

35

Beispiel 1 a

Nach folgendem Schema erhält man 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, F. 199-202°.

Die Synthese der Ausgangsmaterialien ist beschrieben in J. Org. Chem 53, 2047-2052 (1988).



Beispiel 1 b

Nach folgendem Schema erhält man 4-(3-Cyan-1H-indol-7-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin.

5

10

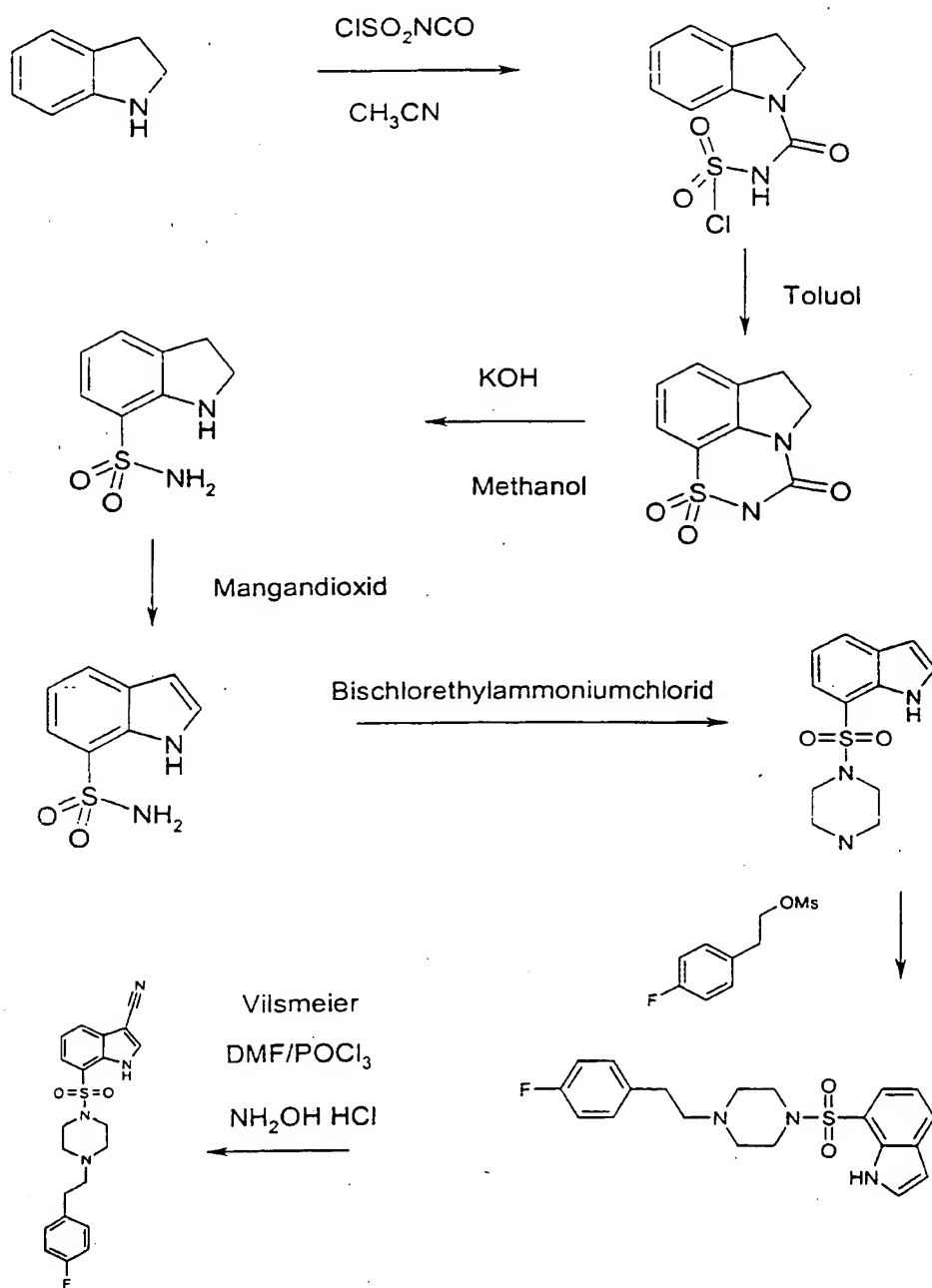
15

20

25

30

35



Beispiel 2

- 5 Eine Lösung von 500 mg 2-Chlor-6-(piperidin-4-ylsulfanyl)-pyridin, Hydrochlorid, 500 mg Methansulfonsäure-2-(4-fluor-phenyl)-ethylester und 500 mg NaHCO₃ wird 12 Stunden bei 80° gerührt. Nach Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 610 mg 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid ("AC") F. 237-240°.
- 10 Analog erhält man die Verbindungen
- 2-Chlor-6-{1-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 182-184°;
- 15 2-Chlor-6-{1-[2-(2-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 186-187°;
- 2-Chlor-6-{1-(2-o-tolyl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 196-197°;
- 4-(4-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 195-196°;
- 20 4-(4-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 203-205°;
- 4-(4-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 204-206°;
- 4-Phenyl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 209-211°;
- 25 Naphthalin-2-yl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 190-192°;
- 4-(4-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 217-219°;
- 30 4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 160-163°;
- 4-(2,4-Dichlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 201-203°;
- 4-p-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 216-218°;
- 35

- 6-Methoxy-2-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin,
Hydrochlorid, F. 207-209°;
4-(4-Trifluormethoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 188-189°;
5 4-(2,4-Difluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 200-202°;
4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 193-195°;
4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
10 Hydrochlorid, F. 223-226°;
4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 208-211°;
4-(2-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 209-210°;
15 4-(2-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 194-198°;
4-(2-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(3,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 179-181°;
2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid,
20 F. 243-245°;
4-(4-Methylsulfanyl-phenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 204-207°;
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzonitril,
Hydrochlorid, F. 206-207°;
25 4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 197-199°;
8-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin, F. 88-90°;
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin,
Dihydrochlorid;
30 2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzothiazol,
Hydrochlorid, F. 217-218°;
4-(2,4-Dimethoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 210-212°;
2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin, Hydrochlorid,
35 F. 257-259°;

- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-7-trifluormethyl-
chinolin, Dihydrochlorid, F. 137-140°;
4-o-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 201-
203°;
5 4-o-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 225-
229°;
4-o-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F.
217-220°;
10 4-(2,4-Dimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 228-230°;
4-(2,4-Dimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 229-231°;
4-(2,4-Dimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 248-250°;
15 4-(Thiazol-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
F. 177-182°;
2-Chlor-6-{1-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin,
Hydrochlorid, F. 204-207°;
4-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzonitril,
20 Hydrochlorid, F. 174-175°;
- 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin,
Hydrochlorid, F. 237-240°;
2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol,
25 Hydrochlorid, F. 234-235°;
4-(Thiophen-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 213-214°;
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, Hydrochlorid,
F. 196-199°;
30 2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, Hydrochlorid,
F. 190-192°;
3-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-indol,
Hydrochlorid, F. 135°;
2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyrimidin,
35 Hydrochlorid, F. 205-209°;

- 4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 193-197°;
- 4-(4,5-Dihydro-thiazol-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Dihydrochlorid/Hydrat;
- 5 4-(2-Chlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 205-207°;
- 4-(4-Chlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 220-221°;
- 4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-piperidin,
10 Hydrochlorid, F. 205-207°;
- 4-(2-Isopropylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 203-205°;
- 2-{1-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol,
Hydrochlorid, F. 92°;
- 15 2-{1-[2-(2-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, F. 80°;
- 2-{1-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, F. 100°;
- 4-(2-Ethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, F. 200-203°;
- 4-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 193-195°;
- 20 4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 248-250°;
- 4-(4-Methyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperidin, Hydrochlorid, F. >260°;
- 8-{1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin,
25 Hydrochlorid, F. 153-160°;
- 8-[1-(2-Naphthalin-2-yl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-chinolin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 217-219°;
- 8-[1-(2-Naphthalin-1-yl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-chinolin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 214-222°;
- 30 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzoesäure-
ethylester, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 171-174°;
- 1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-isochinolin,
Hydrochlorid, F. 282°;
- 2-{1-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol,
35 Dihydrochlorid, F. 254-259°;

- 2-[1-(2-Naphthalin-2-yl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-phenol, Hydrochlorid,
F. 125°;
- 4-(4-Acetylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 208-210°;
- 5 8-{1-[2-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin,
Hydrochlorid, F. 145-155°;
- 4-(2-Methoxycarbonylmethyl-thiazol-4-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-
ethyl]-piperidin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 139-142°;
- 4-(2-Acetylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
10 Hydrochlorid, F. 182-183°;
- 2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-6-methyl-pyridin,
Hydrochlorid, F. 250-255°;
- 2-{1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol,
Dihydrochlorid/Dihydrat, F. 247-248°;
- 15 4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorfluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Dihydrochlorid, F. 229-231°;
- 2-{1-[2-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-
benzimidazol, Hydrochlorid;
- 2-{1-[2-(2-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol,
20 Dihydrochlorid, F. 190-194°;
- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-3-methyl-3H-
imidazo[4,5-c]pyridin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. >250°;
- 4-(1H-Indol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 150°;
- 25 4-(1H-Indol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
F. 190-193°;
- 4-(1H-Indol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(o-tolyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F.
200°;
- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1-methyl-1H-
30 imidazo[4,5-c]pyridin, Dihydrochlorid, F. >280°;
- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-imidazo[4,5-
c]pyridin, Trihydrochlorid, F. >280°;
- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-2-methyl-1H-
imidazo[4,5-c]pyridin, Trihydrochlorid, F. >145-152°;
- 35 2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-imidazo[4,5-
b]pyridin, Dihydrochlorid, F. 65-69°.

Beispiel 3

5 Eine Lösung von 390 mg "AC" in 2,5 ml Eisessig wird bei Raumtemperatur mit 0,25 ml Wasserstoffperoxid (30 %ig) versetzt und 12 Stunden nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 245 mg 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfinyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 208° und 60 mg 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 208°.

10

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 4-(4-Fluorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 225°;
- 15 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 243°;
- 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 240°;
- 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 253°;
- 20 4-(Phenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 246-247°;
- 4-(Phenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 222-224°;
- 25 4-(2-Naphthyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 197-199°;
- 4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 253-255°;
- 4-(4-Methoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 228-230°;
- 30 4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 232-234°;
- 4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 180-182°;
- 35 4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 194-195°;

- 4-(2,4-Dichlorophenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 220-223°;
- 4-(2,4-Dichlorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 271-275°;
- 5 4-(4-Tolyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F.
223-224°;
- 4-(4-Tolyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F.
265-267°;
- 10 4-(2,4-Difluorophenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 222-223°;
- 4-(2,4-Difluorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 240-241°;
- 4-(2-Fluorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 228-230°;
- 15 4-(2-Fluorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 249-251°;
- 4-(2-Fluorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(3,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 203-205°;
- 20 6-Methoxy-2-{1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-pyridin,
Hydrochlorid, F. 202-203°;
- 6-Methoxy-2-{1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-pyridin,
Hydrochlorid, F. 186-188°;
- 4-(2-Fluorophenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
F. 200-202°;
- 25 4-(2-Fluorophenyl-sulfinyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 183-185°;
- 4-(2-Fluorophenyl-sulfinyl)-1-[2-(3,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 191-193°;
- 4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 270-272°;
- 30 4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 218-219°;
- 4-(4-Trifluormethoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 210-211°;
- 35 4-(4-Trifluormethoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 249-251°;

- 4-(2-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 245-247°;
- 4-(2-Methoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 208-210°;
- 5 4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 274-276°;
- 4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 226-228°;
- 10 4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-benzonitril,
Hydrochlorid, F. > 260°;
- 2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-pyridin, Hydrochlorid,
F. 228-230°;
- 2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-pyridin, Hydrochlorid,
F. 205-210°;
- 15 4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 272-273°;
- 4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 227-228°;
- 4-(2-Fluor-phenylmethan-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
20 Hydrochlorid, F. 268-270°;
- 4-(2-Fluor-phenylmethan-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 198-199°;
- 4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-pyridin,
Dihydrochlorid, F. 228-240°;
- 25 4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-pyridin, Dihydrochlorid,
F. 166-170°;
- 8-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-chinolin, Hydrochlorid,
F. 255-265°;
- 8-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-chinolin, Hydrochlorid,
30 F. 210°;
- 6-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-nicotinamid,
Hydrochlorid;
- 4-(4-Methansulfinylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 180-185°;
- 35 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-chinolin, Hydrochlorid,
F. 238-240°;

- 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-chinolin, Hydrochlorid,
F. 210-213°;
- 4-(2,4-Dimethoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 208-210°;
- 5 4-(2,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 238°;
- 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-benzothiazol,
Hydrochlorid, F. 233-234°;
- 4-(4-Methansulfinylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
10 Hydrochlorid, F. 180-185°;
- 4-[2-(4-Phenylsulfonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-pyridin, Dihydrochlorid, F. 187-
193°;
- 4-[2-(4-Phenylsulfinyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-pyridin, Dihydrochlorid, F. 153-
155°;
- 15 4-{2-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin,
Dihydrochlorid, F. 125-135°;
- 4-{2-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin,
Dihydrochlorid, F. 149-155°;
- 4-{2-[4-(Tolyl-4-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin, Dihydrochlorid, F.
20 210-214°;
- 4-{2-[4-(2-Methoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin,
Dihydrochlorid, F. 200-218°;
- 4-{2-[4-(2-Methoxyphenyl-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin,
Dihydrochlorid, F. 214-222°;
- 25 4-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-benzonitril,
Hydrochlorid, F. > 250°;
- 4-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-benzonitril,
Hydrochlorid, F. 200-202°;
- 30 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 221-223°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 214-216°;
- 1-[2-(2-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
35 Hydrochlorid, F. 218-221°;

- 1-[2-(2-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 202-204°;
- 1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 235-240°;
- 5 1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 216-217°;
- 1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 247-248°;
- 1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
10 Hydrochlorid, F. 237-238°;
- 1-[2-(2-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 242-244°;
- 1-[2-(2-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 230-232°;
- 15 2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-phenol, Hydrochlorid, F.
275°;
- 2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfinyl}-phenol, Hydrochlorid, F.
262°;
- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-phenol, Hydrochlorid, F.
20 145°;
- 4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfinyl}-phenol, Hydrochlorid, F.
130-135°;
- 1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 255-257°;
- 25 1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 236-238°;
- 1-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 258-260°;
- 1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
30 Hydrochlorid, F. 280-283°;
- 1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 220-223°;
- 2-{1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-phenol, Hydrochlorid,
F. >250°;
- 35 1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 229-232°;

- 1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 210-214°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiazol-2-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid, F.
197-198°;
- 5 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiazol-2-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid, F.
221-223°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiophen-2-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid,
F. 239-241°;
- 10 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiophen-2-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid,
F. 206-207°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(pyrimidin-2-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid,
F. 233-234°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(pyrimidin-2-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid,
F. 173-176°;
- 15 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)-piperidin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 237-239°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfinyl)-piperidin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 199-202°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-chlorophenyl-sulfonyl)-piperidin,
20 Hydrochlorid, F. 252-253°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-chlorophenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 209-210°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(4-chlorophenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 242-246°;
- 25 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
Hydrochlorid/Hydrat, F. 231-233°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-isopropylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 200-203°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-ethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,
30 Hydrochlorid, F. 229-231°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-ethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid/Hydrat, F. 204-206°;
- 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-sulfinyl)-piperidin,
Hydrochlorid, F. 161-163°;
- 35 4-(2-Acetylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 224-226°;

- 4-(4-Acetylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 242-244°;
- 4-(4-Acetylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 225-227°;
- 5 4-(2-Ethoxycarbonylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 204-209°;
- 4-(6-Chlor-pyridin-2-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, F. 208°;
- 4-(6-Chlor-pyridin-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
10 Hydrochlorid, F. 208°;
- 4-(1H-Indol-3-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Hydrochlorid, (F. 150-200°);
- 4-(1H-Indol-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
(F. 150-200°);
- 15 4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperidin, Dihydrochlorid, F. 227-229°;
- 4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperidin, Dihydrochlorid, F. 173-175°;
- 4-(1H-Benzimidazol-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,
20 Dihydrochlorid, F. 110-125°;
- 4-(1-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperidin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 186-192°;
- 4-(1-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperidin, Dihydrochlorid/Dihydrat, F. 130-135°;
- 25 4-(2-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-
piperidin, Dihydrochlorid/Dihydrat, F. 210-220°;
- 4-(Isochinolin-1-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
F. 237-240°;
- 4-(Chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-piperidin,
30 Dihydrochlorid/Hydrat, F. 210-215°;
- 4-(Chinolin-8-sulfinyl)-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-ethyl]-piperidin,
Dihydrochlorid, F. 215-217°;
- 4-(Chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(naphthalin-2-yl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
F. >280°;
- 35 4-(Chinolin-8-sulfinyl)-1-[2-(naphthalin-2-yl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,
F. 205-213°;

4-(Chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(2-chlor-4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 150-164°;
4-(1H-Benzimidazol-2-sulfonyl)-1-[2-(2-chlor-4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,
Dihydrochlorid.

5

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g
Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser
abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält
10 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g
Na₂HPO₄ x 2 H₂O, 28.48 g NaH₂PO₄ x 12 H₂O und 0.1 g Benzalkonium-
chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,
20 füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in
Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline
25 unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kar-
toffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher
30 Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher
35 Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant
und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10

15

20

25

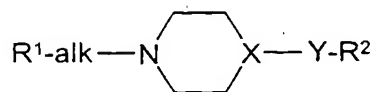
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



worin

10

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder durch R^3, R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het^1 ,

15

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO_2A , COOA oder Phenyl,

X CH oder N,

Y SO_2 wenn X = N, oder
S, SO, SO_2 wenn X = CH,

20

Het^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, CONH_2 , CH_2COOA , Phenyl- SO_2 , Acyl, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

25

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

30

bedeuten,

wobei $\text{Het}^1 \neq 2,1,3\text{-Benzoxadiazol-}$ oder $2,1,3\text{-Benzothiadiazol-yl}$, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

35

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

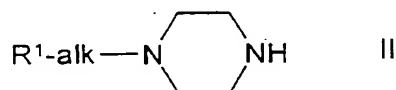
a) 8-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperazin-1-sulfonyl}-chinolin;

- b) 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin;
c) 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-
pyridin;
d) 4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
piperidin;
e) 4-(4-Methylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin;
f) 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-
piperazin

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 1, worin X N bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel II



worin R^1 und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,
mit einer Verbindung der Formel III



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
und R^2 und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) gegebenenfalls einen der Reste R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

5

und/oder

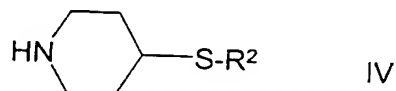
eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

10

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X CH bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV

15



worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel V

20



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R^1 und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

umsetzt,

30

und anschließend oxidiert,

oder

b) gegebenenfalls einen der Reste R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt, indem man beispielsweise

35

eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

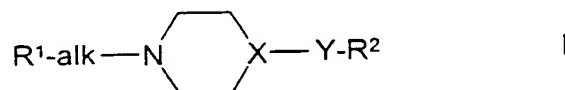
und/oder

5 eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

10

6. Verbindungen der Formel I



15

worin

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder durch R^3, R^4 und/oder R^5 substituierten Phenyl- oder Naphthylrest

20

oder Het^1 ,

R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO_2A , COOA oder Phenyl,

25

X CH oder N,

Y SO_2 wenn X = N, oder S, SO, SO_2 wenn X = CH,

Het^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, CONH_2 , CH_2COOA , Phenyl- SO_2 , Acyl, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

30

35

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als
Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

5

7. Arzneimittel nach Anspruch 5 oder 6 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5 oder 6, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
9. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/36 C07D295/22 C07D333/34 C07D285/14 C07D307/91
C07D333/62 C07D271/12 C07D209/08 C07D213/70 C07D513/04
C07D233/84 C07D401/04 C07D217/02 C07D401/12 C07D211/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

Y	<p>KEHNE J H ET AL: "PRECLINICAL CHARACTERIZATION OF THE POTENTIAL OF THE PUTATIVE ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MDL 100,907 AS A POTENT 5-HT 2A ANTOGONIST WITH A FAVORABLE CNS SAFETY PROFILE" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, vol. 277, no. 2, May 1996 (1996-05), pages 968-981, XP000904752 ISSN: 0022-3565 abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-10
---	---	------

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2001

Date of mailing of the international search report

29 May 2001 (29.05.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 C07D409/14 C07D409/06 C07D409/12 C07D471/04
C07D401/06 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/496 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ISMAIEL A M ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: THE EFFECT OF STRUCTURAL MODIFICATION ON 5-HT ₂ SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 38, no. 7, 1995, pages 1196-1202, XP002166697 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 tables 2,3 --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2001

Date of mailing of the international search report

29 May 2001 (29.05.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HERNDON J L ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: STRUCTURE-AFFINITY RELATIONSHIPS FOR 5-HT ₂ AND 5-HT _{1C} SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, 1992, pages 4903-4910, XP000941731 ISSN: 0022-2623 table II ---	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110858 XP002166698 -& JP 04 054181 A (MITSUI PHARM INC), 21 February 1992 (1992-02-21) abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
Y	abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110856 XP002166699 -& JP 04 054179 A (MITSUI PHARM INC), 21 February 1992 (1992-02-21) abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
Y	abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
X	RADL S ET AL: "Synthesis and analgesic activity of some condensed analogs of anpirtoline" ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1999), 332(6), 208-212 , XP000996160 Verbindungen 5a - 5c; Tabelle 1 ---	1-8
X	US 4 695 575 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 22 September 1987 (1987-09-22) Verbindungen 200, 244, 254, 255 column 97, line 59 - line 61; claim 1 ---	1-8
X	US 4 643 995 A (ENGEL JURGEN ET AL) 17 February 1987 (1987-02-17) claims 1,2,7; table 2 ---	1-8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 379 (C-628), 22 August 1989 (1989-08-22) -& JP 01 131158 A (SS PHARMACEUT CO LTD), 24 May 1989 (1989-05-24) abstract; table 3 ---	1-8
X	US 5 025 013 A (BARREAU MICHEL ET AL) 18 June 1991 (1991-06-18) claims 1,8; example 18 ---	1-8
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 418 242 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) 23 May 1995 (1995-05-23) claims 1,7,8; examples 17,29-39,54,56 ---	1-8
X	US 5 654 305 A (SHEPPARD GEORGE S ET AL) 5 August 1997 (1997-08-05) claims 1,6,7 ---	1-8
X	FR 2 439 195 A (SYNTHELABO) 16 May 1980 (1980-05-16) claims 1,5; table 1 ---	1-8
X	EP 0 304 888 A (EISAI CO LTD) 1 March 1989 (1989-03-01) cited in the application page 28 -page 34; claims 1-3,6 ---	1-8
P,X	WO 00 43362 A (CHENG SUSAN KOON FUNG ;FLETCHER STEPHEN ROBERT (GB); MERCK SHARP &) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 1-11 ---	1-10
P,X	POTIN D ET AL: "Novel 3-(4-piperidinylthio)-1H-indoles as potent nonopioid orally active central analgesics" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, vol. 10, no. 8, April 2000 (2000-04), pages 805-809, XP004203501 ISSN: 0960-894X figure 1; table 1 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00080

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 4054181	A	21-02-1992	JP 3036789 B	24-04-2000
JP 4054179	A	21-02-1992	JP 2983257 B	29-11-1999
US 4695575	A	22-09-1987	US 4839374 A	13-06-1989
			AT 87626 T	15-04-1993
			AU 573673 B	16-06-1988
			AU 3736485 A	12-09-1985
			BG 40965 A	14-03-1987
			CA 1259609 A	19-09-1989
			DE 3486121 A	06-05-1993
			DE 3486121 T	15-07-1993
			DK 8985 A	10-07-1985
			EP 0151826 A	21-08-1985
			ES 539281 D	16-06-1987
			ES 8706668 A	16-09-1987
			FI 850079 A,B,	10-07-1985
			GR 850060 A	05-04-1985
			HU 36471 A,B	30-09-1985
			IE 59707 B	23-03-1994
			IL 74018 A	31-08-1988
			JP 7068240 B	26-07-1995
			JP 60185777 A	21-09-1985
			KR 8701169 B	15-06-1987
			KR 8800247 B	15-03-1988
			KR 9001545 B	12-03-1990
			KR 9001546 B	12-03-1990
			NO 850085 A,B,	10-07-1985
			NZ 210776 A	30-03-1988
			PH 23995 A	09-02-1990
			PT 79809 A,B	01-02-1985
			RO 90622 A	10-12-1986
			ZW 485 A	30-07-1986
US 4643995	A	17-02-1987	AT 40131 T	15-02-1989
			AU 566560 B	22-10-1987
			AU 3699684 A	04-07-1985
			DD 231354 A	24-12-1985
			DE 3443968 A	31-10-1985
			DE 3476205 D	23-02-1989
			DK 613384 A	29-06-1985
			EP 0149088 A	24-07-1985
			ES 539076 D	16-05-1986
			ES 8607014 A	01-11-1986
			FI 845126 A,B,	29-06-1985
			GB 2152048 A,B	31-07-1985
			GR 82596 A	29-04-1985
			HU 36115 A,B	28-08-1985
			IL 73608 A	31-12-1987
			JP 60169476 A	02-09-1985
			NO 845250 A,B,	01-07-1985
			PT 79736 A,B	01-01-1985
			SU 1417796 A	15-08-1988
			ZA 8408275 A	28-08-1985
JP 01131158	A	24-05-1989	NONE	
US 5025013	A	18-06-1991	FR 2642069 A	27-07-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5025013 A		AU 622265 B	02-04-1992
		AU 4858490 A	26-07-1990
		CA 2008157 A	20-07-1990
		EP 0379441 A	25-07-1990
		HU 58078 A	28-01-1992
		JP 2233675 A	17-09-1990
		NO 900276 A	23-07-1990
		PT 92916 A	31-07-1990
		ZA 9000387 A	27-11-1991
US 5418242 A	23-05-1995	FR 2705346 A	25-11-1994
		AU 6571594 A	12-12-1994
		CA 2161021 A	24-11-1994
		CN 1124026 A	05-06-1996
		CZ 9503041 A	13-03-1996
		EP 0699195 A	06-03-1996
		FI 954931 A	20-11-1995
		WO 9426736 A	24-11-1994
		HU 74866 A	28-02-1997
		JP 9500611 T	21-01-1997
		MD 522 F	30-04-1996
		NZ 265304 A	24-02-1997
		SK 144095 A	04-09-1996
		US 5317025 A	31-05-1994
US 5654305 A	05-08-1997	US 5567711 A	22-10-1996
		AU 705237 B	20-05-1999
		AU 5429596 A	07-11-1996
		CA 2218020 A	24-10-1996
		EP 0821685 A	04-02-1998
		JP 11503758 T	30-03-1999
		WO 9633196 A	24-10-1996
		US 5643922 A	01-07-1997
FR 2439195 A	16-05-1980	AR 225604 A	15-04-1982
		AU 517219 B	16-07-1981
		AU 4188478 A	31-05-1979
		CA 1101858 A	26-05-1981
		DE 2860314 D	19-02-1981
		DK 519678 A	25-05-1979
		EP 0002401 A	13-06-1979
		ES 475299 A	16-04-1979
		FI 783586 A	25-05-1979
		GR 65321 A	11-08-1980
		IE 47677 B	16-05-1984
		IL 56021 A	13-09-1981
		IT 1101422 B	28-09-1985
		JP 1317177 C	15-05-1986
		JP 54081280 A	28-06-1979
		JP 60039273 B	05-09-1985
		MX 5009 E	14-02-1983
		NO 783933 A	28-05-1979
		NZ 188982 A	05-03-1980
		PT 68821 A	01-12-1978
		US 4243665 A	06-01-1981
EP 0304888 A	01-03-1989	JP 1052756 A	28-02-1989
		JP 2637989 B	06-08-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0304888 A		JP 1052752 A	28-02-1989
		JP 2110578 C	21-11-1996
		JP 8019083 B	28-02-1996
		JP 1052717 A	28-02-1989
		JP 2584454 B	26-02-1997
		AT 82263 T	15-11-1992
		CA 1263658 A	05-12-1989
		DE 3875866 A	17-12-1992
		DE 3875866 T	15-04-1993
		DK 470488 A	25-02-1989
		ES 2045044 T	16-01-1994
		GR 3006380 T	21-06-1993
		HU 48587 A,B	28-06-1989
		KR 9102581 B	27-04-1991
		NO 883750 A	27-02-1989
		PH 25458 A	01-07-1991
		US 4977165 A	11-12-1990
		US 5082850 A	21-01-1992
		US 5162347 A	10-11-1992
		US 5246946 A	21-09-1993
-----	-----	-----	-----
WO 0043362 A	27-07-2000	AU 3064700 A	07-08-2000
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D215/36 C07D295/22 C07D333/34 C07D285/14 C07D307/91
C07D333/62 C07D271/12 C07D209/08 C07D213/70 C07D513/04
C07D233/84 C07D401/04 C07D217/02 C07D401/12 C07D211/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	KEHNE J H ET AL: "PRECLINICAL CHARACTERIZATION OF THE POTENTIAL OF THE PUTATIVE ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MDL 100,907 AS A POTENT 5-HT 2A ANTAGONIST WITH A FAVORABLE CNS SAFETY PROFILE" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, Bd. 277, Nr. 2, Mai 1996 (1996-05), Seiten 968-981, XP000904752 ISSN: 0022-3565 Zusammenfassung --- -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29.05.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: .ales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D417/12 C07D409/14 C07D409/06 C07D409/12 C07D471/04
C07D401/06 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/496 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ISMAIEL A M ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: THE EFFECT OF STRUCTURAL MODIFICATION ON 5-HT ₂ SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 38, Nr. 7, 1995, Seiten 1196-1202, XP002166697 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 Tabellen 2,3 --- -/--	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12.9.05.01

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	HERNDON J L ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: STRUCTURE-AFFINITY RELATIONSHIPS FOR 5-HT ₂ AND 5-HT _{1C} SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 35, 1992, Seiten 4903-4910, XP000941731 ISSN: 0022-2623 Tabelle II	1-10
X	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110858 XP002166698 -& JP 04 054181 A (MITSUI PHARM INC), 21. Februar 1992 (1992-02-21) Zusammenfassung; Anspruch 1; Tabellen 1,4	1-10
Y	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110856 XP002166699 -& JP 04 054179 A (MITSUI PHARM INC), 21. Februar 1992 (1992-02-21) Zusammenfassung; Anspruch 1; Tabellen 1,4	1-10
X	--- RADL S ET AL: "Synthesis and analgesic activity of some condensed analogs of anpirtoline" ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1999), 332(6), 208-212 , XP000996160 Verbindungen 5a - 5c; Tabelle 1	1-8
X	--- US 4 695 575 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 22. September 1987 (1987-09-22) Verbindungen 200, 244, 254, 255 Spalte 97, Zeile 59 - Zeile 61; Anspruch 1	1-8
X	--- US 4 643 995 A (ENGEL JURGEN ET AL) 17. Februar 1987 (1987-02-17) Ansprüche 1,2,7; Tabelle 2	1-8
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 379 (C-628), 22. August 1989 (1989-08-22) -& JP 01 131158 A (SS PHARMACEUT CO LTD), 24. Mai 1989 (1989-05-24) Zusammenfassung; Tabelle 3	1-8
X	--- US 5 025 013 A (BARREAU MICHEL ET AL) 18. Juni 1991 (1991-06-18) Ansprüche 1,8; Beispiel 18	1-8
	--- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 418 242 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) 23. Mai 1995 (1995-05-23) Ansprüche 1,7,8; Beispiele 17,29-39,54,56 ---	1-8
X	US 5 654 305 A (SHEPPARD GEORGE S ET AL) 5. August 1997 (1997-08-05) Ansprüche 1,6,7 ---	1-8
X	FR 2 439 195 A (SYNTHELABO) 16. Mai 1980 (1980-05-16) Ansprüche 1,5; Tabelle 1 ---	1-8
X	EP 0 304 888 A (EISAI CO LTD) 1. März 1989 (1989-03-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 28 -Seite 34; Ansprüche 1-3,6 ---	1-8
P,X	WO 00 43362 A (CHENG SUSAN KOON FUNG ;FLETCHER STEPHEN ROBERT (GB); MERCK SHARP &) 27. Juli 2000 (2000-07-27) Ansprüche 1-11 ---	1-10
P,X	POTIN D ET AL: "Novel 3-(4-piperidinylthio)-1H-indoles as potent nonopioid orally active central analgesics" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, Bd. 10, Nr. 8, April 2000 (2000-04), Seiten 805-809, XP004203501 ISSN: 0960-894X Abbildung 1; Tabelle 1 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 4054181 A	21-02-1992	JP 3036789 B	24-04-2000
JP 4054179 A	21-02-1992	JP 2983257 B	29-11-1999
US 4695575 A	22-09-1987	US 4839374 A	13-06-1989
		AT 87626 T	15-04-1993
		AU 573673 B	16-06-1988
		AU 3736485 A	12-09-1985
		BG 40965 A	14-03-1987
		CA 1259609 A	19-09-1989
		DE 3486121 A	06-05-1993
		DE 3486121 T	15-07-1993
		DK 8985 A	10-07-1985
		EP 0151826 A	21-08-1985
		ES 539281 D	16-06-1987
		ES 8706668 A	16-09-1987
		FI 850079 A,B,	10-07-1985
		GR 850060 A	05-04-1985
		HU 36471 A,B	30-09-1985
		IE 59707 B	23-03-1994
		IL 74018 A	31-08-1988
		JP 7068240 B	26-07-1995
		JP 60185777 A	21-09-1985
		KR 8701169 B	15-06-1987
		KR 8800247 B	15-03-1988
		KR 9001545 B	12-03-1990
		KR 9001546 B	12-03-1990
		NO 850085 A,B,	10-07-1985
		NZ 210776 A	30-03-1988
		PH 23995 A	09-02-1990
		PT 79809 A,B	01-02-1985
		RO 90622 A	10-12-1986
		ZW 485 A	30-07-1986
US 4643995 A	17-02-1987	AT 40131 T	15-02-1989
		AU 566560 B	22-10-1987
		AU 3699684 A	04-07-1985
		DD 231354 A	24-12-1985
		DE 3443968 A	31-10-1985
		DE 3476205 D	23-02-1989
		DK 613384 A	29-06-1985
		EP 0149088 A	24-07-1985
		ES 539076 D	16-05-1986
		ES 8607014 A	01-11-1986
		FI 845126 A,B,	29-06-1985
		GB 2152048 A,B	31-07-1985
		GR 82596 A	29-04-1985
		HU 36115 A,B	28-08-1985
		IL 73608 A	31-12-1987
		JP 60169476 A	02-09-1985
		NO 845250 A,B,	01-07-1985
		PT 79736 A,B	01-01-1985
		SU 1417796 A	15-08-1988
		ZA 8408275 A	28-08-1985
JP 01131158 A	24-05-1989	KEINE	
US 5025013 A	18-06-1991	FR 2642069 A	27-07-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5025013 A		AU 622265 B AU 4858490 A CA 2008157 A EP 0379441 A HU 58078 A JP 2233675 A NO 900276 A PT 92916 A ZA 9000387 A	02-04-1992 26-07-1990 20-07-1990 25-07-1990 28-01-1992 17-09-1990 23-07-1990 31-07-1990 27-11-1991
US 5418242 A	23-05-1995	FR 2705346 A AU 6571594 A CA 2161021 A CN 1124026 A CZ 9503041 A EP 0699195 A FI 954931 A WO 9426736 A HU 74866 A JP 9500611 T MD 522 F NZ 265304 A SK 144095 A US 5317025 A	25-11-1994 12-12-1994 24-11-1994 05-06-1996 13-03-1996 06-03-1996 20-11-1995 24-11-1994 28-02-1997 21-01-1997 30-04-1996 24-02-1997 04-09-1996 31-05-1994
US 5654305 A	05-08-1997	US 5567711 A AU 705237 B AU 5429596 A CA 2218020 A EP 0821685 A JP 11503758 T WO 9633196 A US 5643922 A	22-10-1996 20-05-1999 07-11-1996 24-10-1996 04-02-1998 30-03-1999 24-10-1996 01-07-1997
FR 2439195 A	16-05-1980	AR 225604 A AU 517219 B AU 4188478 A CA 1101858 A DE 2860314 D DK 519678 A EP 0002401 A ES 475299 A FI 783586 A GR 65321 A IE 47677 B IL 56021 A IT 1101422 B JP 1317177 C JP 54081280 A JP 60039273 B MX 5009 E NO 783933 A NZ 188982 A PT 68821 A US 4243665 A	15-04-1982 16-07-1981 31-05-1979 26-05-1981 19-02-1981 25-05-1979 13-06-1979 16-04-1979 25-05-1979 11-08-1980 16-05-1984 13-09-1981 28-09-1985 15-05-1986 28-06-1979 05-09-1985 14-02-1983 28-05-1979 05-03-1980 01-12-1978 06-01-1981
EP 0304888 A	01-03-1989	JP 1052756 A JP 2637989 B	28-02-1989 06-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0304888 A		JP 1052752 A	28-02-1989
		JP 2110578 C	21-11-1996
		JP 8019083 B	28-02-1996
		JP 1052717 A	28-02-1989
		JP 2584454 B	26-02-1997
		AT 82263 T	15-11-1992
		CA 1263658 A	05-12-1989
		DE 3875866 A	17-12-1992
		DE 3875866 T	15-04-1993
		DK 470488 A	25-02-1989
		ES 2045044 T	16-01-1994
		GR 3006380 T	21-06-1993
		HU 48587 A, B	28-06-1989
		KR 9102581 B	27-04-1991
		NO 883750 A	27-02-1989
		PH 25458 A	01-07-1991
		US 4977165 A	11-12-1990
		US 5082850 A	21-01-1992
		US 5162347 A	10-11-1992
		US 5246946 A	21-09-1993
WO 0043362 A	27-07-2000	AU 3064700 A	07-08-2000